

EUR 2992.f

COMMUNAUTE EUROPEENNE DE L'ENERGIE ATOMIQUE - EURATOM

LIBRARY COPY

RADIOPROTECTEURS CHIMIQUES

(Rapport final 1.4.1964 - 31.12.1965)

1966



Rapport établi par
l'Université de Liège, Belgique
Laboratoires de Radiobiologie

Contrat Euratom N° 046-64-3 BIOB

AVERTISSEMENT

Le présent document a été élaboré sous les auspices de la Commission de la Communauté Européenne de l'Energie Atomique (EURATOM).

Il est précisé que la Commission d'EURATOM, ses contractants, ou toute personne agissant en leur nom :

ne garantissent pas l'exactitude ou le caractère complet des informations contenues dans ce document, ni que l'utilisation d'une information, d'un équipement, d'une méthode ou d'un procédé quelconque décrits dans le présent document ne porte pas atteinte à des droits privés;

n'assument aucune responsabilité pour les dommages qui pourraient résulter de l'utilisation d'informations, d'équipements, de méthodes ou procédés divulgués dans le présent document.

Ce rapport est vendu dans les bureaux de vente indiqués en 4^e page de couverture

au prix de FF 5,—	FB 50,—	DM 4,—	Lit. 620	Fl. 3,60
-------------------	---------	--------	----------	----------

Prière de mentionner, lors de toute commande, le numéro EUR et le titre qui figurent sur la couverture de chaque rapport.

Imprimé par Guyot, s.a.
Bruxelles, juin 1966

Le présent document a été reproduit à partir de la meilleure copie disponible.

EUR 2992.f

COMMUNAUTE EUROPEENNE DE L'ENERGIE ATOMIQUE - EURATOM

RADIOPROTECTEURS CHIMIQUES

(Rapport final 1.4.1964 - 31.12.1965)

1966



Rapport établi par
l'Université de Liège, Belgique
Laboratoires de Radiobiologie

Contrat Euratom N° 046-64-3 BIOB

RESUME

1. Pour fournir une interprétation valable des phénomènes de radioprotection chimique chez le mammifère entier, il est indispensable de mieux connaître la pharmacologie et surtout les effets biochimiques des radioprotecteurs soufrés.
2. L'algue d'eau douce *Nitella flexilis* est un organisme très favorable pour certaines recherches en radiobiologie.
3. Une étude très complète des réactions de la peau de la souris et du rat au rayonnement X et aux radioprotecteurs a été effectuée, ainsi que des recherches sur une tumeur d'Ehrlich, sur l'immunité humorale et de transplantation.
4. Diverses études (décroissance des radicaux libres après irradiation, effet de la teneur en eau, dosage des groupes thiols) ont été effectuées.
5. La cystamine per os ne protège pas la souris contre une irradiation continue (source de Cs 137).

Introduction.

Les chercheurs des laboratoires de radiobiologie de l'Université de Liège ont continué à consacrer la plus grande part de leur activité à l'étude des mécanismes d'action des radioprotecteurs. Une importante monographie (I) préparée par Z.M.Bacq au cours des années 63 et 64 et sortie de presse en juin 1965 montre combien grande est notre ignorance du métabolisme et des actions propres des radioprotecteurs soufrés (cystéamine, cystamine, mercaptoéthylguanidine, etc...) chez le mammifère entier. Toutefois, ce qu'on en connaît suffit pour rejeter en ce qui concerne l'action des protecteurs soufrés chez le mammifère entier, non seulement l'hypothèse de l'anoxie, mais aussi les théories solidement établies pour d'autres systèmes plus simples tels que polymères synthétiques, enzymes purifiés, cellules isolées, ADN irradiée à basse température à l'état solide. On a démontré antérieurement (2,3) qu'il n'existe chez le rat aucune corrélation dans le temps entre les variations de la radiorésistance et les modifications de la concentration dans le sang et les tissus de la forme libre ou de la forme combinée de la cystamine. Par conséquent et, à vrai dire, un peu paradoxalement, la forme "active" in vivo du protecteur ne serait ni la forme combinée - postulée par l'hypothèse des disulfures mixtes d'Eldjarn et Pihl - ni la forme libre exigée par les mécanismes où interviennent les radicaux libres. Les concentrations de protecteurs SH réalisées in situ dans les tissus radiosensibles paraissent insuffisants et ne donnent sur systèmes modèles in vitro que des effets médiocres. C'est pourquoi nous nous efforçons de trouver parmi les multiples effets pharmacologiques ou biochimiques des radioprotecteurs - SH ou -S-S- chez les mammifères ceux qui montrent une bonne corrélation dans le temps avec les modifications de radiorésistance. L'hypothèse du biochemical shock (I,4) nous sert de fil conducteur.

Ces considérations expliquent pourquoi l'étude des effets propres des radioprotecteurs retient notre attention. D'autres travaux en cours sont consacrés à la recherche de réactions immédiates ou retardées sur d'autres organismes ou systèmes que le mammifère in toto de façon à pouvoir préciser certains points controversés de l'action des radioprotecteurs. Les hypothèses de base et les faits récents établis par le groupe des radiologistes liégeois ont été exposés dans deux réunions internationales : le XII^e Congrès de Radiologie (Rome, 22/9/1965, Bacq, 5) à la réunion annuelle de la Vereinigung deutsche Strahlenschutzärzte (Munich le 28/10/1965, Bacq, 6), lors d'une conférence à l'Istituto superiore di Sanita le 22/12/1964, Bacq, Ciccarone, Beaumariage et Van Caneghem, 7), et à une conférence organisée à Washington du 22 au 24/II/65, Bacq, par la Federation of Scientific Societies. Il apparaît de plus en plus nettement qu'on ne peut pas "extrapoler" au mammifère entier les résultats observés et les concepts établis sur des modèles inanimés ou même des cellules de mammifères isolées en culture.

POINT I du PROGRAMME.

Essentiellement effets propres des radioprotecteurs.

Les effets pharmacologiques (physiologiques et biochimiques) des radioprotecteurs ont fait l'objet de deux revues très complètes de Bacq et Liébecq (8) et de Bacq (I). Les contributions de notre groupe pendant les années 1964 et 1965 sont les suivantes :

- a) La pharmacologie classique de la cystéamine, de la cystamine (Lecomte, Cession-Fossion, Libon et Bacq (9); et de l'AET (amino ethylthiouronium, Lecomte et Bacq, 10 et chez le chien (Barac et Bacq, 11). Le disulfure est toujours plus toxique que le sulfhydryle, mais il semble bien établi que le pouvoir radioprotecteur

de ces substances est indépendant de leurs effets sur le système cardiovasculaire.

b) Effet de la Cystamine sur la consommation d'oxygène et la Phosphorylation oxydative des mitochondries.

Des recherches antérieures avaient montré que la cystamine inhibe certains systèmes enzymatiques étudiés in vitro, qu'elle provoque notamment une diminution de la glycolyse anaérobie ainsi qu'une inhibition de la consommation d'oxygène par des broyats de tissu. L'inhibition de la glycolyse est due principalement à l'inactivation de l'hexokinase et de la phosphoglyceraldéhyde déshydrogénase.

Ces recherches ont été poursuivies par l'étude de la consommation d'oxygène et de la phosphorylation oxydative des mitochondries du foie de rat en présence de cystamine. Il a été montré que de faibles concentrations de cystamine activent légèrement la consommation d'oxygène tandis que des doses plus élevées diminuent cette consommation. L'utilisation du pyruvate présent dans le milieu est accélérée en présence de faibles quantités de cystamine; cet effet est inversé quand la concentration en disulfure augmente.

La phosphorylation couplée à l'oxydation est ralentie quelle que soit la teneur du milieu d'incubation en cystamine; cette inhibition est proportionnellement plus importante que l'inhibition de la consommation d'oxygène, de telle sorte que le rapport P/O varie régulièrement en fonction inverse de la concentration en cystamine.

L'accroissement de la consommation d'oxygène observé en présence de faibles concentrations de cystamine ne peut être imputé à l'intervention ni de diamino - ni de mono-amino-oxydases; ce phénomène paraît lié à l'activité de systèmes enzymatiques sulfhydrylés (Lelièvre, I2 et I3).

Si on prélève le foie d'un rat à divers moments après injection intrapéritonéale de cystamine à dose radioprotectrice, qu'on en fasse un homogénat et qu'on mesure l'excès de consommation d'O₂ provoqué par addition de pyruvate, on observe une inhibition. Celle-ci est négligeable à 3 minutes, sensible 10 minutes et maximale 20 minutes après injection de cystamine. Le mercaptoéthanol non radioprotecteur ne provoque pas ce phénomène; la 5-hydroxytryptamine, radioprotecteur dont on admet généralement qu'il agit par anoxie, provoque la même inhibition métabolique (Ciccarone et Bacq, 14).

c) Effet de la cystamine sur l'ultrastructure des mitochondries - Correlation avec les modifications biochimiques.

Déjà 10 minutes après injection intrapéritonéale de cystamine à dose radioprotectrice on observe au microscope électronique des altérations de l'ultrastructure des mitochondries au niveau de la rate du rat: vacuolisation, désorganisation des crêtes mitochondriales, etc... Ces lésions se développent pendant environ une heure; elles sont réversibles: la structure des mitochondries redevient normale 1h $\frac{1}{2}$ à 2 heures après l'injection. Chez les mêmes animaux on peut observer des altérations similaires au niveau du rein; dans ce viscère pourtant, elles semblent apparaître un peu plus tardivement que dans la rate. Par contre, dans les mêmes conditions, il n'a pas été possible d'observer des altérations mitochondriales au niveau du foie. La cystéamine a des effets comparables à ceux de la cystamine, mais les modifications ultrastructurales des mitochondries paraissent moins marquées.

Des recherches biochimiques ont été menées parallèlement à ces études de microscopie électronique. Elles ont porté sur l'influence de la cystamine sur la consommation d'oxygène et la phosphorylation oxydative. Elles ont montré que les mitochondries

de la rate sont plus sensibles que les mitochondries du foie à l'action inhibitrice de la cystamine (H.Firket, I5, Firket et Lelièvre, I6).

Ces faits sont des arguments de grande importance pour l'établissement d'une corrélation dans le temps entre radio-protection et troubles biochimiques; jusqu'à présent les observations des lésions mitochondriales et ergastoplasmiques faites aussi bien à Liège qu'à Mol (par Hugon et J. Maisin) s'interprètent aisément dans la cadre de l'Hypothèse du choc biochimique, voir notamment Bacq (I).

d) Influence des radioprotecteurs sur la consommation d'oxygène du rat. Corrélation avec l'efficacité radioprotectrice.

Ces recherches ont porté sur la mesure de la consommation d'oxygène du rat entier après l'injection de différents radioprotecteurs chimiques : cystamine, cystéamine, cystéine, N-déthyl dithio-carbamate, EDTA, histamine, 5-hydroxy-tryptamine et cyanure de sodium. Lorsqu'elles sont administrées à des doses capables de protéger le rat contre une irradiation corporelle totale ces substances produisent toutes une diminution de la consommation d'oxygène.

L'importance de cet effet varie avec le protecteur utilisé. Parmi les substances à groupements -SH ou -SS, la cystamine paraît plus active que la cystéamine et surtout que la cystéine. La durée de l'effet inhibiteur sur la respiration varie également d'une substance à l'autre. Le cyanure de sodium a un effet inhibiteur très marqué, mais de courte durée, la réduction de la consommation d'oxygène consécutive à l'injection de cystamine ou de cystéamine atteint un maximum de 10 à 15 min. après l'injection du produit. Enfin, le bêta-mercapto-éthanol qui n'a pas d'effet ^{radio/}protecteur n'influence pas la consommation d'oxygène du rat (P. Lelièvre, I7).

Lorsqu'on essaye de faire une corrélation entre l'efficacité radioprotectrice et l'influence des protecteurs soufrés sur la consommation d'oxygène du rat, on voit que la cystamine, qui a l'action protectrice la plus marquée, est aussi la substance qui inhibe le plus la consommation d'oxygène. La cystéamine est moins active que la cystamine et la cystéine moins encore que la cystéamine. D'un autre côté, le premier maximum de radioprotection observé 10 minutes après l'injection de cystamine ou de cystéamine correspond avec l'effet maximum de ces substances sur la respiration. Par contre, il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'inhibition de la consommation d'oxygène et le 2ème maximum de radioprotection observé 45 minutes après l'injection de cystamine ou de cystéamine (E.H.Betz, P.Lelièvre, V.Smoliar, 18).

e) Influence de divers thiols et disulfures sur l'hydroxylation de l'antipyrine par les microsomes du foie du rat et de la souris.

L'hydroxylation de l'antipyrine requiert, comme celle de l'hexobarbital étudiée antérieurement, la présence des microsomes, d'ions magnésium, d'oxygène et de NADPH. Ce dernier est fourni par la réduction du NADP par la glucose-6-phosphate déshydrogénase présente dans le cytoplasme des cellules hépatiques (qui contient également du glucose-6-phosphate si l'animal est nourri).

Comme dans le cas de l'hexobarbital et d'autres médicaments, ce système enzymatique est plus actif dans le foie du rat mâle que dans celui du rat femelle. Cette différence ne se retrouve pas chez la souris. Elle n'est pas modifiée par l'addition de glucose-6-phosphate à l'extrait de tissu étudié. La teneur en glucose-6-phosphate des extraits ne diffère pas chez les mâles et les femelles d'ailleurs.

Comme dans le cas de l'hexobarbital, le jeûne fait tomber l'activité enzymatique, mesurée sur des extraits de foie d'ani-

maux mâles (Liébecq I9). L'administration préalable de phénobarbital aux animaux au cours des jours qui précèdent le sacrifice produit une stimulation considérable du métabolisme de l'hexobarbital.

L'addition de divers thiols ou disulfures inhibe l'activité hydroxylante du foie vis-à-vis de l'antipyrine. La cystamine est légèrement plus efficace que la cystéamine, elle-même plus efficace que la cystéine (isomères L et D ont le même effet). Le mercaptoéthanol et le dithiodiglycol sont de loin plus efficaces; le glutathion (réduit ou oxydé) est presque sans effet. Les dithiols tels que le B.A.L. et le dithiothreitol (réactif de Cleland) sont de loin plus puissants comme inhibiteurs.

L'inhibition est plus marquée sur les extraits de foie de rat que sur les extraits de foie de souris.

L'influence de l'injection de la cystamine au rat mâle adulte nourri (à la dose de 100 mg/kg) ou à la souris mâle adulte nourrie (à la dose de 150 mg/kg) a été ensuite étudiée. Chez le rat et chez la souris, on observe, au cours des 2 heures qui suivent l'injection du disulfure, une chute du glucogène de 50% environ. La teneur en gluco-6-phosphate des extraits reste néanmoins élevée. L'activité hydroxylante n'est pas affectée et n'est pas sensible à l'addition de glucose-6-phosphate.

On peut supposer que la combinaison de la cystamine avec les protéines microsomiales (qui se traduit "in vitro" par une inhibition de 40%) est labile et se défait au cours de l'extraction des structures cellulaires.

(C.Liébecq, en collaboration avec E.Dethier et L.Bertrand, 20).

f) Les recherches sur l'influence de l'injection de cystamine sur le potentiel d'oxydo-réduction, estimé par le rapport lactate pyruvate dans le sang sont encore en cours. Les résultats obtenus sont encore trop peu nombreux pour se faire une idée nette des

effets de la cystamine sur ce paramètre (Liébecq).

g) L'irradiation des hématies in vitro à forte dose (400kR) entraîne une libération de glutathion peroxydase sans hémolyse concomitante; l'injection de cystamine fait apparaître une activité glutathion peroxydasique dans l'urine du lapin et augmente légèrement cette activité dans les mitochondries hépatiques du rat (C.Liébecq et Stuyvaert, 21).

h) Etude de l'efficacité des radioprotecteurs soufrés en fonction du délai séparant leur administration de l'irradiation.

Chez le rat, l'action radioprotectrice de la cystamine est faible pendant les 5 min. qui suivent l'injection du produit. Cette efficacité augmente pour atteindre un premier maximum après 10 min.; après 20 et 30 min., l'efficacité radioprotectrice a diminué. Après 45 min., la radioprotection augmente à nouveau pour atteindre un 2^e maximum; ultérieurement la radioprotection diminue progressivement.

L'efficacité protectrice de la cystéamine, chez le rat évolue de façon similaire à celle de la cystamine, présentant comme cette dernière deux maxima respectivement à 10 et 45 min. Pourtant, dans tous les cas la cystéamine, à dose égale paraît moins active que la cystamine.

Chez le rat, la cystéine est peu active de 2 à 5 min. après son injection. De 10 à 90 min., l'efficacité radioprotectrice de cette substance se maintient plus ou moins en plateau. Dans tous les cas, la cystéine est moins active que la cystéamine ou la cystamine (Smoliar, 22).

Des recherches similaires ont été réalisées chez la souris. Elles ont montré que dans cette espèce la cystéamine n'a guère d'effet protecteur de 2 à 6 min. après l'injection. La protection maximum est obtenue 10 min. après l'administration du produit. A partir de ce moment, l'efficacité diminue progressivement et est devenue très faible après 45 min. On retrouve donc chez

la souris avec la cystéamine (-SH) le délai entre injection et établissement de la radioprotection, délai qui s'explique par l'hypothèse du "choc biochimique" qui naturellement exige un certain temps pour se développer. Au contraire, l'efficacité de la cystamine est élevée 2 min. après l'injection; elle diminue à 6 min., puis augmente à nouveau 10 min. après l'injection et décroît ensuite progressivement. Il n'est pas possible de fournir à l'heure actuelle une interprétation plausible de cette différence entre cystéamine et cystamine chez la souris. (Beaumariage et Bacq, 23; Beaumariage, Smoliar, Bacq et Betz, 24).

i) Corrélation entre radioprotection et hypothermie.

La plupart des radioprotecteurs injectés à dose convenable chez la souris provoquent de l'hypothermie. Il n'existe aucune corrélation dans le temps entre la protection conférée contre le rayonnement X par la cystéamine, la cystamine, la cystéine, la 5-hydroxytryptamine, le cyanure, le diethyldithiocarbamate, et l'hypothermie induite par l'injection intrapéritonéale de ces substances. Par contre l'effet protecteur faible du fluoroacétate de la chlorpromazine et de la réserpine s'observe lorsque la température interne de la souris est la plus basse (Bacq, Beaumariage et Liébecq-Hutter, 25).

j) Les dosages par polarométrie, ampérométrie ou spectrophotométrie) des groupes -SH et S-S du sang et des tissus après injection de radioprotecteurs soufrés ont exigés une longue mise au point et un grand nombre d'expériences préliminaires. Les résultats acquis à l'heure actuelle ne permettent de tirer aucune conclusion.

POINT II DU PROGRAMME.

a) Etude des effets immédiats et à distance des rayons X chez l'algue d'eau douce *Nitella flexilis*.

Cl. Gillet poursuivant ses recherches sur les effets du rayonnement X sur la vitesse du courant cytoplasmique d'une cellule internodale de *Nitella* (25 bis) a procédé à des irradiations partielles de cette cellule. En soumettant $\frac{1}{5}$ de son volume aux rayons X et en observant les variations de la cyclose dans la zone protégée ou dans la zone irradiée, on peut analyser séparément les modifications induites dans la structure du cytoplasme mobile (passages successifs de cytoplasme irradié à viscosité accrue) et celles qui se manifestent dans la zone endoplasmique, siège de la force motrice (entraînant du cytoplasme non-irradié au niveau d'une interface irradié). Ces résultats, encore à l'étude actuellement, permettent déjà une analyse mathématique poussée des phénomènes observés dans la cyclose lors d'une irradiation totale.

On cherche des corrélations entre les effets observés au niveau de la morphologie du protoplasme et certains troubles des échanges ioniques. Différents changements dans la perméabilité générale sont mis en évidence (Gillet, 26); l'étude se poursuit par l'examen des variations du potentiel bioélectrique cellulaire et celles de l'activité des cellules marquées par différents radionucléides. On enregistre une chute de potentiel après l'irradiation suivie après une vingtaine de minutes d'une restauration progressive; on observe les échanges de ^{45}Ca (Gillet et Klerckx, 27) et du ^{24}Na dans la cellule internodale à divers moments après l'irradiation.

b) Effets de l'irradiation sur la teneur en catécholamines du myocarde et des glandes surrénales du rat.

Des observations antérieures de Dresse, Beaumariage et Bacq (28) montrent qu'à haute dose l'exposition de la membrane nictitante du chat provoque une chute de l'effet de l'excitation électrique des nerfs adrénergiques sur la membrane nictitante avec augmentation de la réponse à l'injection intraveineuse d'adrénaline, exactement comme si la membrane était partiellement éternée. Ce fait pourrait s'expliquer par une diminution du stock périphérique des catécholamines. Malheureusement on dose difficilement les catécholamines dans le petit muscle lisse qui meut la membrane nictitante du chat.

L'expérience chez le rat n'a pas confirmé cette hypothèse. En effet, l'irradiation locale intense unique 10 à 40 kR ne modifie pas la teneur en noradrénaline du myocarde du rat pendant les 80 minutes qui suivent l'irradiation; elle augmente la teneur en adrénaline des surrénales des mêmes rats. On retrouve toutefois la sensibilisation à l'effet hypertenseur des catécholamines chez le rat après exposition de tout le corps à 500 et 1000r (Cession-Fossion et Beaumariage, 29).

POINT III DU PROGRAMME.

Radioprotection des systèmes particuliers.

a) Etudes des réactions du système pileux.

L'étude des réactions du système pileux tant du rat que de la souris a été poussée très loin grâce à l'adoption de plusieurs techniques quantitatives nouvelles. Les faits principaux sont les suivants :

1.- L'anoxie (générale ou locale) protège remarquablement le souriceau de 8 jours contre l'épilation temporaire par 550r de rayonnement X (Beaumariage, 30).

2.- L'influence de l'âge du souriceau et des changements cycliques au niveau des bulbes pileux a été minutieusement étudiée ainsi que la régénération du poil (Beaumariage, 31)

3.- Le pourcentage de poils dysplasiques est directement proportionnel à la dose de rayons X (mous ou durs) reçue par le bulbe pileux. Il n'y a pas d'effet à distance, c'est à dire que l'irradiation d'un gros volume du souriceau n'augmente pas l'effet d'une irradiation locale si on évite les erreurs physiologiques (Van Caneghem, Beaumariage et Lachapelle, 32 et 33).

4.- La protection du bulbe pileux conférée chez le rat contre une irradiation locale est maximale 10 minutes après l'injection intrapéritonéale de cystamine; elle est encore très remarquée une heure après cette injection (Van Caneghem, 34).

5.- Certains polysaccharides -(acide chondroïtine sulfurique, sulfate d'héparitine) et l'hyaluronidase en injection sous cutanée protègent le système pileux des souriceaux (Van Caneghem, 35).

6.- Des travaux antérieurs ont été consacrés aux modifications cytologiques survenant dans les follicules pileux de rats âgés de 10 jours soumis à une irradiation corporelle totale de 500r. Les modifications histologiques observées peuvent se résumer comme suit : un arrêt de l'activité mitotique, une onde de pycnoses atteignant son maximum 7 heures après l'irradiation, une vague mitotique abortive survenant aux environs de la 17^e heure, une seconde onde de pycnoses aux environs de la 32^e heure et enfin, une réapparition de l'activité mitotique. Chez les animaux traités par la cystamine, la deuxième vague de pycnoses est moins marquée et la réapparition de l'activité mitotique

finale plus précoce que chez les témoins.

Ces modifications histologiques ont été étudiées par autoradiographies. Des injections de thymidine tritiée furent pratiquées à des temps variés avant et après l'irradiation et les pourcentages de noyaux pycnotiques et mitotiques furent déterminés à des intervalles choisis après l'irradiation. Les résultats obtenus montrent que la destruction cellulaire précoce atteint des cellules qui ont terminé leur synthèse d'ADN au moment de l'irradiation. La reprise mitotique abortive se fait à partir de cellules qui étaient en phase S pendant l'irradiation, tandis que la seconde vague de pycnoses représente avant tout une dégénérescence des cellules de la première onde de mitoses abortives (Smoliar, 36 et 36 bis).

7.- Un traumatisme local, même léger augmente à l'endroit lésé la radiorésistance du bulbe pileux du souriceau. Le sérum mais non le plasma de n'importe quel mammifère injecté sous la peau s'avère radioprotecteur. Une série convergente d'expériences montre que c'est la 5-hydroxytryptamine, libérée dans le sérum vraisemblablement à partir des plaquettes, qui est responsable de ce cas curieux de radioprotection (Van Caneghem, Beaumariage et Lachapelle, 37)

b) Réaction du collagène et des membranes conjonctives.

I.- L'étude de la formation de gels de collagène soluble et de leur réversibilité sous l'influence de rayons X a été entamée. Grâce à l'utilisation d'un test dynamique mis au point par Gross, on peut enregistrer l'influence des rayons X à des doses modérées sur le collagène hydrosoluble, néoformé. Les doses efficaces sont également de loin inférieures à celles trouvées dans la littérature et sont de l'ordre de grandeur de celles que l'on administre in vivo en radiothérapie (Van Caneghem et Lapière, 38).

D'autres recherches sont en cours concernant l'influence des rayons sur la colonisation d'éponges d'ivalon in vivo chez le rat, et sur l'extractibilité et les propriétés du collagène irradié in vivo dans la peau du rat et du cobaye.

2.- Messieurs Van Caneghem et Lachapelle (39) après avoir confirmé les résultats expérimentaux de Brinkman et de ses collaborateurs sur les effets du rayonnement X sur les membranes conjonctives isolées, ont précisé certaines observations antérieures, étudié l'action de certains enzymes (hyaluronidase et thiomucase) et expliqué la contradiction apparente qui existait entre les résultats de Brinkman et al. (1961) et de deux auteurs tchèques (Pospisil et Dvorakova, 1962).

c) Action des radiations ionisantes et des radioprotecteurs sur des cultures de cellules synchrones.

Les cellules Hela ont été synchronisées par double blocage à la thymidine (H. Firket, 40). Les cultures ont été irradiées à différents moments du cycle cellulaire en présence ou non de cystéamine. La vague suivante de mitoses est inhibée par l'irradiation à des doses relativement faibles lorsque cette dernière atteint des cellules en phase G1-S, S ou G2. L'inhibition est partiellement levée si de la cystéamine est présente dans le milieu pendant l'irradiation. Lorsque les cellules sont irradiées au début de la phase G1, l'inhibition de la vague de mitoses est plus faible. A ce moment un effet protecteur de la cystéamine s'observe également, mais cet effet protecteur s'exerce surtout sur le développement des anomalies chromosomiques induites par les rayons X.

Lorsque les cellules sont irradiées au début de la phase S, l'inhibition de la synthèse ADN est relativement peu importante et, en tout cas, insuffisante pour expliquer l'abolition de la vague de mitoses subséquentes (Firket, Mathieu et Delrez, 40 bis).

d) Action d'une irradiation sur la régénération tissulaire.

Au cours des dernières années, on a montré qu'une irradiation effectuée avant une hépatectomie partielle ou une néphrectomie unilatérale retarde la régénération du tissu restant. Cet effet inhibiteur persiste parfois pendant un temps assez long parfois même pendant plusieurs semaines après l'irradiation.

Nous avons montré qu'une irradiation locale d'un muscle strié inhibe la régénération des fibres musculaires lorsque ce muscle est ultérieurement soumis à une ischémie suivie de régénération. L'effet latent de l'irradiation persiste encore 11 jours après que cette dernière ait été réalisée. (Reznik et Betz; 41).

Des recherches actuellement en cours portent sur l'hypertrophie compensatrice du rein chez l'animal néphrectomisé après irradiation corporelle totale. Nous avons pu vérifier l'effet inhibiteur d'une irradiation donnée préalablement à la néphrectomie. Nos premiers résultats semblent indiquer que cette inhibition est levée au moins partiellement par l'administration de cystamine avant l'irradiation (Smoliar, 42).

e) Effet de la cystamine et de la cystéamine sur la croissance d'une tumeur d'Ehrlich irradiée in vitro.

La cystéamine (SH) inhibe le ralentissement de croissance consécutif à une irradiation in vitro à 1000r; la cystamine est inactive. Ces observations confirment les résultats obtenus sur certaines autres cellules isolées de mammifère. La cystamine n'est pas dépourvue d'action toxique sur ces cellules (Haot et Betz, 42bis).

f) Effet des radioprotecteurs sur l'immunité humorale et l'immunité de transplantation.

Chez des souris C57Bl, une irradiation corporelle totale avec 450r inhibe le développement des hémagglutinines anti-globules rouges de mouton, lorsque des hématies sont injectées 24 heures après l'irradiation. Sept jours après l'irradiation, Il existe une récupération incomplète de production des anticorps. L'injection de cystamine a un effet protecteur peu marqué sur la synthèse des anticorps lorsque l'immunisation est réalisée 24 heures après l'irradiation. La protection est plus nette lorsque les hématies sont injectées après 7 jours.

L'irradiation totale à 450r inhibe le développement de l'immunité de transplantation induite par une greffe de sarcome J. En témoigne la diminution du nombre des régressions spontanées de la tumeur chez les animaux irradiés. L'effet inhibiteur déjà observé lorsque la greffe est faite après 24 heures atteint son maximum 5 jours après l'irradiation.

L'injection de cystamine a un effet protecteur; chez les souris irradiées et traitées par la cystamine, le nombre des régressions spontanées est toujours nettement supérieur à celui observé chez les témoins irradiés seulement. (Booz, Simar et Betz, 43).

Chez la souris C57Bl femelle le sarcome J régresse chez 40% des animaux et de donne qu'exceptionnellement des métastases ganglionnaires. Des souris C57Bl femelles ont été soumises à une irradiation corporelle totale de 800r; certaines d'entre elles ont été protégées par une injection préalable de cystamine, les autres ont été traitées après l'irradiation par une injection de cellules isologues: moëlle osseuse, rate d'animaux jeunes, mélange de cellules médullaires et ganglionnaires. Le sarcome J a été greffé 24 heures après l'irradiation. Chez les souris traitées par la cystamine, le pourcentage des régressions spontanées

tanées tombe à 10 % et on observe 5% de métastases ganglionnaires. Chez les souris traitées par la moelle osseuse seule; il n'y a pas de régression spontanée, mais des métastases ganglionnaires se développent chez 80% des sujets. L'administration de cellules spléniques ou d'un mélange de cellules myéloïdes et lymphoïdes réduit considérablement le nombre des métastases sans faire réapparaître les régressions spontanées. Le développement de métastases ganglionnaires paraît lié à l'apparition de cellules plasmocytaires dans les tissus lymphoïdes. De telles cellules s'observent en effet après protection par la cystamine ou injection des cellules lymphoïdes (Betz et Booz, 44 - Booz et Betz, 44 bis).

g) Etudes des propriétés radioprotectrices de différents sels minéraux chez l'orge (*Hordeum sativum*).

Plusieurs expériences ont été réalisées en vue d'expliquer les remarquables effets radioprotecteurs des solutions salines chez le grain d'orge.

Les derniers résultats obtenus ont démontré que le pouvoir radioprotecteur :

1.- augmente avec la concentration saline jusqu'à un potentiel osmotique de -14 joules/cm^3 (Gillet, 45).

2.- ne se manifeste que si pendant la durée du traitement la germination des grains n'a pas dépassé la phase précoce d'activation enzymatique (Gillet, 46).

3.- est minimum au pli neutre et maximum aux pH alcalins (Gillet, 47).

Aucun effet favorable n'est observé si le traitement par les solutions salines a lieu après l'irradiation. Deux hypothèses sur les mécanismes d'action des solutions salines peuvent logiquement interpréter ces résultats (Gillet, 47).

h) Le rayonnement X (300kR ou plus) induit la décoloration des taches foliaires de *Maranta leuconeura*, vraisemblablement

par libération d'un enzyme normalement lié sous forme inactive à certaines structures intracellulaires (Gillet et Ramaut, 48).

1) Recherches physicochimiques sur la farine de pois.

Ce matériel a été choisi parce qu'il est riche en protéines soufrées et a déjà fait l'objet de quelques travaux. Trois types de recherches ont été effectuées, au cours des années 64-65.

1.- Effet de l'eau sur la production et la décroissance des radicaux libres induits par irradiation de la farine de pois (pisum sativum).-(Houben, Gillet et Depireux, 49).

2.- Etudes par pertes diélectriques du mode de fixation de l'eau sur ce matériel (Houben, 50).

3.- Dosage par polarographie des groupements thiols dans la farine de Pisum à diverses teneurs en eau (Houben et Van Caneghem, 51).

Les principaux résultats sont les suivants.

1° La cinétique de décroissance des radicaux libres s'apparente à une cinétique du premier ordre.

2° Au moins 4 types de radicaux libres sont produits lors d'une irradiation aux rayons X. Chaque type de radical est caractérisé par une durée de vie et une forme caractéristique du spectre d'absorption.

3° L'eau réduit la durée de vie et jusqu'à 15% d'humidité, le rendement en radicaux. Au delà de ce pourcentage la concentration en radicaux s'accroît de nouveau.

4° Pour les faibles teneurs en eau (moins de 15%) l'eau est fixée de façon irrotationnelle au milieu tandis que pour les humidités supérieures, l'eau est libre de s'orienter dans un champ électrique.

5° Les groupements thiols ne subissent pas d'augmentation

notable de concentration dans le domaine d'humidité étudié.

Il semble donc que :

1° l'effet de l'eau sur les périodes de décroissance et sur le rendement en radicaux libres est dû à un effet de cage augmentant la probabilité de recombinaison.

2° le nouvel accroissement du rendement en radicaux libres pour les teneurs en eau supérieures à 14% peut s'expliquer par un effet indirect de l'eau dont une partie est libre de diffuser dans le milieu.

3° l'influence d'une augmentation de la concentration en groupements thiols sur les périodes de décroissances de radicaux libres, peut être considérée comme négligeable.

j) Recherches sur microorganismes.

1.- On a réussi à retrouver difficilement chez Escherichia freundii la radioprotection légère observée chez la souris avec le fluoroacétate; dans les deux cas la protection paraît liée à l'accumulation d'acide citrique (Liebecq et Osterrieth, 52)

2.- L'action principale du fluorocitrate (produit par synthèse des cellules vivantes à partir du fluoroacétate) est de bloquer l'aconitase. Nous avons trouvé un mutant de Bacillus subtilis dépourvu d'aconitase, qui accumule de l'acide citrique. Ce mutant n'est pas plus ^{radio/}résistant que la souche normale (Stuyvaert, Liébecq et Bacq, 53).

3.- La sulfone de l'ypérite, un réactif des fonctions -SH sensibilisent E.Coli au rayonnement X, tandis qu'un excès d'ions magnésium protège cet organisme (Stuyvaert et Bacq, 54).

POINT IV DU PROGRAMME.

Radioprotection en irradiation continue.

La mise en service en février 1965 d'une source de 2000 curies de caesium I37 dans une cave blindée de 7 m de diamètre nous a permis, après établissement de la dosimétrie et construction de quelques écrans, d'entamer les recherches prévues en irradiation continue à débit variable. Le premier problème d'importance capitale pour la protection des populations civiles, des astronautes ou même éventuellement des troupes, est, de toute évidence la protection du mammifère irradié en continu. Voici le résumé d'un premier travail (Bacq, Van Caneghem, 55).

Des souris recevant dans leur nourriture 1% de cystamine 2 HCl ont été exposées au rayonnement gamma de I37 Cs à des débits variant de 10 à 0,026 R/min. . les doses totales ont été de 700 à 900 R. La cystamine non seulement ne protège pas les animaux dans ces conditions mais elle augmente nettement la mortalité. L'effet défavorable de la cystamine est d'autant plus prononcé que le débit est plus faible et l'administration prolongée. La cystamine augmente le grisonnement des poils des souris C57Bl irradiées à faible débit.

Nous continuons les expériences avec une concentration de 0,5% de cystamine dans la nourriture.

Ces observations appuient singulièrement la thèse du "choc biochimique"; il semble qu'une réaction active de l'organisme à une grosse dose de cystamine soit nécessaire pour obtenir une protection.

POINT V - TRAVAUX NON PREVUS DANS LE PROGRAMME PROPOSE POUR
LES ANNEES 1964 - 1965.

a) Le Dr Van Caneghem en collaboration avec des radiologues de l'Université de Louvain a étudié divers problèmes de dosimétrie et en particuliers ceux que pose le rayonnement X mou (56,57,58).

b) La mort de la grenouille après irradiation des pattes postérieures peut être attribuée non pas à la production de substances toxiques mais à la perte de l'épithélium cutané (Van Caneghem, 59).

c) Monsieur Betz a publié une revue sur l'influence de l'irradiation sur l'infection (60); il a rédigé un article pour un traité de Nuclear Hematology (61).

d) Messieurs Bacq et Betz (62) ont rédigé une revue sur les réactions endocriniennes à l'irradiation, en cours d'impression à Pergamon Press dans un volume dont la préparation est dirigée par le Dr E. Bajusz.

e) J. Haot (63) a étudié la production d'ulcères de l'estomac chez le lapin par irradiation locale. Le nombre des ulcères est d'autant plus élevé que la dose est importante (entre I250 et I800R).

Chez des lapins irradiés à I500R, les lésions débutent par un oedème de la paroi avec, vers le 10ème jour, des nécroses localisées. Celles-ci en se détergeant, donnent naissance vers le 13ème jour à des ulcères aigus. Une sclérose progressive se développe au pourtour de ces lésions. La régénération épithéliale se poursuit à partir du 30ème jour et, au 60ème jour, presque tous les ulcères sont cicatrisés. Au moment où les ulcères se constituent il existe une importante sécrétion de pepsine et d' HCl.

REFERENCES

- 1.- Z.M.BACQ, Chemical protection against ionizing radiation. Ed. Ch. C. Thomas Springfield Illinois, USA 1965, 328 pages.
- 2.- E.H.BETZ, D.J.MEWISSEN and P. LELIEVRE; Protective effectiveness of cystamine versus delay of exposure, body temperature and protein linkage. Intern.J. Rad. Biol., 1962, 4, 231.
- 3.- V.SMOLIAR, Survie des rats irradiés à des délais variables après injection de cystéamine C.R. SOC.Biol. 1962, 156, 1202.
- 4.- Z.M.BACQ et P. ALEXANDER, Importance for radioprotection of the reaction of cells to sulphydryl and disulphide compounds, Nature, 1964, 203, 162.
- 5.- Z.M.BACQ Some aspects of prophylaxis and therapy of radiation damage in mammals, 11th Intern. Congress of radiology, Rome, 28/9/1965.
- 6.- Z.M. BACQ Necessity of a new concept for the interpretation of the effects of sulphur containing radioprotectors in the mammal. Présenté à la Vereinigung deutsche Strahlenschutzärzte le 28/10/1965. A publier dans la revue "Strahlenschutz in Forschung und Praxis" Rombach, Freiburg im Brisgau.
- 7.- Z.M.BACQ, M.L.BEAUMARIAGE, P.VAN CANEGHEM and P. CICCARONE, Importance for radioprotective effect in mammals of pharmacological and biochemical actions of cystéamine and related substances. Présenté à l'Istituto Superiore di Sanita le 22/12/1964. A publier dans les "Annali dell'Istituto superiore di Sanita di Roma".
- 8.- Z.M.BACQ et C.LIEBECQ, Effets métaboliques de quelques radioprotecteurs dans "Drugs and Enzymes" (edited by B.B.Brodie and J.R.Gillette). Proceedings of the 2nd Int.Pharmacol. meeting. Prague, 20-23/8/1963. Pergamon Press, Oxford, 1965, ppII-I42.
- 9.- J.LECOMTE, A.CESSION-FOSSION, J.C.LIBON et Z.M.BACQ, Sur quelques effets pharmacodynamiques généraux de la cystamine chez le rat. Arch.Intern.Pharmacod. et Thérap. 1964, 148, 487.

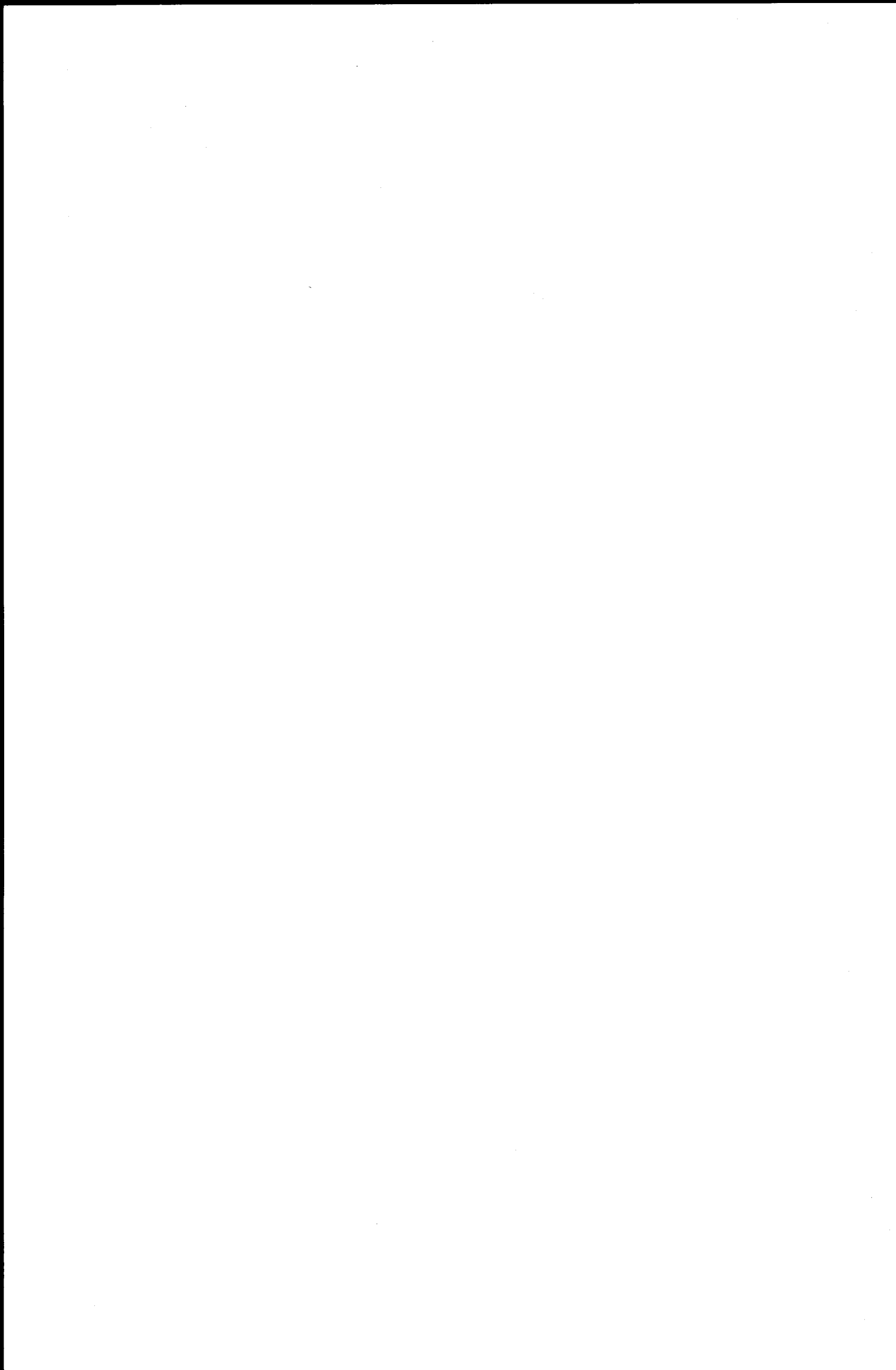
- IO.- J. LECOMTE et Z.M. BACQ, Propriétés vasomotrices de la 2-mercaptoéthylguanidine (MEG) chez le rat. Arch. Intern. Pharmacod., 1965, 158, 480.
- II.- G. BARAC et Z.M. BACQ, Influence de la cystéamine et de la cystamine sur le débit sanguin de l'arrière train chez le chien. J. Physiol. (sous presse).
- I2.- P. LELIEVRE, Action de la cystamine et de la cystéamine sur la consommation d'oxygène et la phosphorylation couplée de mitochondries de foie de rat. Intern. J. Rad. Biol. 1965, 9, (2), 107.
- I3.- P. LELIEVRE. Consommation d'oxygène par le foie de rat en présence de cystamine. Rôle des diamino-oxydases. Intern. J. Rad. Biol. 1965, 9, (3) 261.
- I4.- Z.M. BACQ et P. CICCARONE, Inhibition of oxygen consumption of liver homogenates from mice injected with radioprotectors in presence of pyruvate. Nature. (sous presse).
- I5.- H. FIRKET, Modifications ultrastructurales des mitochondries de la rate sous l'influence de la cystamine. Sous presse.
- I6.- H. FIRKET et P. LELIEVRE, Effet de la cystamine sur la respiration, la phosphorylation oxydative et l'ultrastructure des mitochondries du rat. Int. J. Rad. Biol. Octobre 1965, sous presse.
- I7.- P. LELIEVRE, Observations inédites, 1965.
- I8.- E.H. BETZ, P. LELIEVRE, et V. SMOLIAR. Observations inédites 1965.
- I9.- C. LIEBECQ, Influence du jeûne sur l'hydroxylation de l'antipyrine. Arch. Intern. Pharmacod. et Therap. 1965, 157, 223.
- 20.- C. LIEBECQ, Observations inédites, 1965.
- 2I.- C. LIEBECQ et J. STUYVAERT, Observations inédites 1964 - 1965.
- 22.- V. SMOLIAR, Observations inédites 1964-1965 et voir aussi I.
- 23.- M.L. BEAUMARIAGE et Z.M. BACQ, Action radioprotectrice de la cystéamine et de la cystamine chez la souris en fonction du temps séparant l'injection du protecteur du début de l'irradiation par R X. Arch. Intern. Pharmacod. et Thérap. 1965, 153, (2), 457.

- 24.- M.L. BEAUMARIAGE, V.SMOLIAR, Z.M.BACQ et E.H.PETZ, Radio-protective effectiveness of cystéamine and cystamine at various delays after injection in mice and rats. Intern.J. Rad.Biol. sous presse.
- 25.- Z.M.BACQ, M.L.BEAUMARIAGE et S.LIEBECQ-HUTTER, Relation entre la radioprotection et l'hypothermie induite par certaines substances chimiques. Intern.J.rad. Biol. 1965, 9,(2) 175.
- 25bis.- C. GILLET Restauration du courant cytoplasmique aussitôt après l'irradiation. Protoplasma 1965,60,24.
- 26.- C. GILLET, Perméabilité des membranes cellulaires et modification du courant cytoplasmique de Nitella flexilis après irradiation. Intern. J. Rad. Biol. 1964,8,533.
- 27.- C. GILLET et L. KIERCKX, Calcium flux from X-irradiated Nitella cells, Life Sciences, 1965,4, 1561.
- 28.- A. DRESSE; M.L. BEAUMARIAGE et Z.M. BACQ, Action du rayonnement X sur le membrane nictitante du chat. Arch. Intern. Physiol. Bioch. 1963, 71(1), 101
- 29.- A. CESSION-FOSSION et M.L. BEAUMARIAGE, Teneur en catécholamines du myocarde et des glandes surrénales du rat après irradiation aux rayons X. Intern.J. Rad. Biol. sous presse.
- 30.- M.L. BEAUMARIAGE. Radioprotection du pelage de souris par l'anoxie. C.R.Soc.Biol. 1964,158,197
- 31.- M.L. BEAUMARIAGE, Etude microscopique des radiolésions du système pileux chez le souris exposé aux rayons X. Intern.J. Rad. Biol. 1964, 8, 45.
- 32.- P. VAN CANEGHEM, M.L. BEAUMARIAGE et J.M. LACHAPPELLE; Influence des conditions d'irradiation sur la dysplasie des poils causée par les rayons X. J.Physiol. 1965, sous presse.
- 33.- P. VAN CANEGHEM, M.L. BEAUMARIAGE, J.M. LACHAPPELLE, Hair dysplasia induced by X-rays in mice under different irradiation conditions. Rad. Res. 1965,26, 44.
- 34.- P. VAN CANEGHEM, Protection contre l'épilation par la cystamine après irradiation locale chez le rat. Expérientia, 1964, 20, 699.

- 35.- P. VAN CANEGHEM, Pomysaccharides et épilation par rayons X chez le souriceau, Intern.J. Rad. Biol. 1965, 8, 541.
- 36.- V. SMOLIAR, Effet of cystamine and cystéamine on X-irradiated hair follicles. Intern.J. Rad. Biol. 1963, 7, (2) 145.
- 37.- P. VAN CANEGHEM, M.L. BEAUMARIAGE et J.M. LACHAPELLE, Protection par le sérum sanguin contre l'épilation du du souriceau par le rayonnement X. Intern. J. Rad. Biol. 1966, sous presse.
- 38.- P. VAN CANEGHEM et C.M. LAPIERE, Action des rayons X sur la réversibilité du gel de collagène C.R. Soc. Biol. 1966, sous presse.
- 39.- P. VAN CANEGHEM et J.M. LACHAPELLE, Influence des rayons X sur la perméabilité de membranes conjonctives. Intern.J.Rad.Biol. 1965, 9, 115.
- 40.- H. FIRKET, Synchronisation de cultures de cellules Hela par un excès de thymidine C.R.Soc.Biol. 1964, 158, (6) 1408.
- 40 bis.- H.FIRKET et al. Observations inédites 1965.
- 41.- M.REZNIK et E.H. BETZ, Influence de l'irradiation locale sur la régénération du muscle strié squelettique 8ème Congrès Intern. Neurologie. Vienne, Septembre 1965, Livre des rapports, tome II, 469 à 472.
- 42.- V. SMOLIAR, Observations inédites, 1965.
- 42 bis.- J. HAOT et E.H. BETZ, Effet de la cystamine et de la cystéamine sur la croissance d'une tumeur d'Ehrlich irradiée in vitro, C.R.Soc.Biol. 1964, 158 (5) 1180.
- 43.- G. BOOZ, L. SIMAR et E.H. BETZ, Influence de la cystamine sur les phénomènes d'immunisation après irradiation corporelle totale. Intern.J.Rad.Biol. 1965, 9(5) 429.
- 44.- E.H.BETZ et G.BOOZ, Modification de l'immunité antitumorale après irradiation totale. Influence de la cystamine. C.R.Soc.Biol. 1964, 158 (5) 1178.

- 44 bis.- G. BOOZ et E.H. BETZ, Croissance du sarcome J chez les souris soumises à une irradiation corporelle totale et traitées par la moelle osseuse. Bull. Ass. Franç.pr Et. Cancer Octobre 1965.
- 45.- C. GILLET, Modification of radiation induced injury in barley by pre-treatments with solutions of different osmotic potential, Nature, 1965 207, 99.
- 46.- C. GILLET, Relations entre les modifications de la teneur en eau des grains d'orge et la radioprotection induite par des solutions salines à potentiel osmotique croissant. Bull. Acad. Roy. Belg; Cl. Sc. 1965, sous presse.
- 47.- C. GILLET, Effet de pH sur la radioprotection des grains d'orge par les sels minéraux, Experientia, 1966 sous presse.
- 48.- C. GILLET et J. RAMAUT, Induction précoce par les rayons X de la décoloration des taches foliaires du Maranta leuconeura, Bull.Acad.Roy.Belg.Cl.Sc. 1964, 50, 1061.
- 49.- J. HOUBEN, C. GILLET et J. DEPIREUX, Rôle de la teneur en eau sur la production et la décroissance des radicaux libres chez le pois (Pisum) irradié, Bull.Acad.Roy.Belg.Cl.Sc. 1964, 5^e série L, 1331.
50. J. HOUBEN, Rôle protecteur de l'eau dans la farine de Pisum irradié. Bull.Acad.Roy.Belg.Cl.Sc. 1965, 5^{es}. Li 906-915.
- 51.- J. HOUBEN et P. VAN CANEGHEM, 1965, résultats inédits.
- 52.- C. LIEBECQ et P.M. OSTERRIETH, Radio-sensibilité des cultures de Escherichia freundii cultivée en présence de fluoroacétate. Intern.J. Rad. Biol. 1965, 9, 253.
- 53.- J. STUYVAERT, C. LIEBECQ et Z.M. BACQ; Radio-sensibilité comparée de deux souches de Bacillus subtilis dont l'une dépourvue d'aconitase. Intern.J. Rad.Biol. 1965, 8, 513.
- 54.- J. STUYVAERT et Z.M. BACQ, Etudes de diverses substances pouvant modifier la sensibilité d'Escherichia coli et de Bacillus subtilis; sensibilisation par la sulfone de l'ypérite. Intern.J. Rad.Biol. 1965, 8, (6), 519.

- 55.- Z.M. BACQ and P. VAN CANEGHEM, The influence of cystamine administered by mouth to mice irradiated with Y rays at a low dose rate. Intern.J.Rad.Biol. sous presse.
- 56.- P. VAN CANEGHEM, G. MATTELAER et A.DUNJIC, Estimation de gros débits de rayons X mous. Arch. Belg.Derm. syphil. 1964, 20, 255
- 57.- P. VAN CANEGHEM, G. MATTELAER et A.DUNJIC, Détection des erreurs de dosage de rayons X mous, Journal belge de radiologie 1966 in presse.
- 58.- P. VAN CANEGHEM et A. DUNJIC. Intensité de courant et flux de rayons X. Journal Belge de Radiologie 1966 S.Presse.
- 59.- P. VAN CANEGHEM, Todesursache nach Bestrahlung der hinteren Extremitäten von Fröschen. Strahlentherapie, 1964, 125, 441.
- 60.- E.H. BETZ, Strahlenbelastung und Infektion. Strahlenschutz in Forschung und Praxis 1964, 4, 325.
- 61.- E.H. BETZ, Chronic radiation effects-damage of hemopoiesis Nuclear Hematology Acad.Press. Ed.
- 62.- Z.M. BACQ and E.H. BETZ, Neuro-endocrine reaction to ionizing radiation, sous presse.
- 63.- J. HAOT, Contribution à l'étude de l'ulcère radiologique de l'estomac. Rev. Belge de Path.et Med.Exper. 1965, 31, 203.



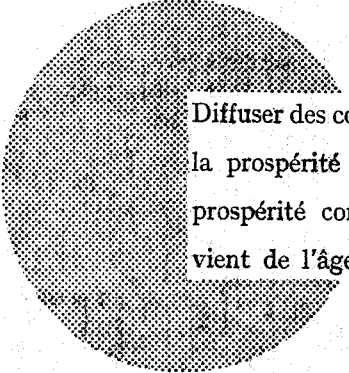
AVIS AU LECTEUR

Tous les rapports Euratom sont signalés, au fur et à mesure de leur publication, dans le périodique mensuel **EURATOM INFORMATION**, édité par le Centre d'information et de documentation (CID). Pour souscrire un abonnement (1 an : FF 75, FB 750) ou recevoir un numéro spécimen, prière d'écrire à :

Handelsblatt GmbH
"Euratom Information"
Postfach 1102
D-4 Düsseldorf (Allemagne)

ou à

Office de vente des publications
des Communautés européennes
2, Place de Metz
Luxembourg



Diffuser des connaissances c'est distribuer de la prospérité — j'entends la prospérité collective et non la richesse individuelle — et cette prospérité contribue largement à la disparition du mal qui nous vient de l'âge des ténèbres.

Alfred Nobel

BUREAUX DE VENTE

Tous les rapports Euratom sont vendus dans les bureaux suivants, aux prix indiqués au verso de la première page de couverture (lors de la commande, bien indiquer le numéro EUR et le titre du rapport, qui figurent sur la première page de couverture).

PRESSES ACADEMIQUES EUROPEENNES

98, Chaussée de Charleroi, Bruxelles 6

Banque de la Société Générale - Bruxelles
compte N° 964.558,

Banque Belgo Congolaise - Bruxelles
compte N° 2444.141,

Compte chèque postal - Bruxelles - N° 167.37,

Belgian American Bank and Trust Company - New York
compte No. 22.186,

Lloyds Bank (Europe) Ltd. - 10 Moorgate, London E.C.2,
Postscheckkonto - Köln - Nr. 160.861.

OFFICE CENTRAL DE VENTE DES PUBLICATIONS DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

2, place de Metz, Luxembourg (Compte chèque postal N° 191-90)

BELGIQUE — BELGIË

MONITEUR BELGE
40-42, rue de Louvain - Bruxelles
BELGISCH STAATSBAD
Leuvenseweg 40-42 - Brussel

LUXEMBOURG

OFFICE CENTRAL DE VENTE
DES PUBLICATIONS DES
COMMUNAUTES EUROPEENNES
9, rue Goethe - Luxembourg

DEUTSCHLAND

BUNDESANZEIGER
Postfach - Köln 1

NEDERLAND

STAATSDRUKKERIJ
Christoffel Plantijnstraat - Den Haag

FRANCE

SERVICE DE VENTE EN FRANCE
DES PUBLICATIONS DES
COMMUNAUTES EUROPEENNES
26, rue Desaix - Paris 15^e

ITALIA

LIBRERIA DELLO STATO
Piazza G. Verdi, 10 - Roma

UNITED KINGDOM

H. M. STATIONERY OFFICE
P. O. Box 569 - London S.E.1

EURATOM — C.I.D.
51-53, rue Belliard
Bruxelles (Belgique)